



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE PER LO SVILUPPO PRODUTTIVO E LA COMPETITIVITA'

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N^o 1303251

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

<i>num. domanda</i>	<i>anno</i>	<i>U.P.I.C.A.</i>	<i>data pres. domanda</i>	<i>classifica</i>
002290	1998	MILANO	26/10/1998	C07H019

TITOLARE INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. A MILANO

RAPPR.TE GERVASI GEMMA

INDIRIZZO NOTARBARTOLO & GERVASI S. P. A.
C.SO DI PORTA VITTORIA, 9
20122 MILANO

TITOLO PROCESSO INDUSTRIALE PER LA PURIFICAZIONE DI
2', 3'- DIDEIDRO-3'- DEOSSITIMIDINA.

INVENTORE FOCHI MARIACRISTINA
SALA ALBERTO

Roma, 6 NOVEMBRE 2000

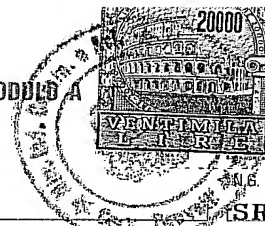
IL DIRETTORE DELLA DIV. XIX
GIOVANNA MORELLI

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.**
 Residenza **MILANO** codice **07462480158**
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**
 via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd) **C07H** gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

Processo industriale per la purificazione di 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☐

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **FOCHI MARIACRISTINA** 3) _____
 2) **SALA ALBERTO** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

1) **NESSUNA** _____
 2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **14** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc. 2) **2** **PROV** n. tav. **01** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
 Doc. 3) **1** **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) **0** **RIS** designazione inventore
 Doc. 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) **0** nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale lire **Trecentosessantacinquemila.=**

obbligatorio

COMPILATO IL **26/10/1998**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma Gervasi

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

Milano

codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI 98/AQ02290

Reg. A.

L'anno millenovecento

NOVANTOTTO

, il giorno

VENTISEI

, del mese di

OTTOBRE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

UFFICIALE ROGANTE

CORTONESI MAURIZIO

1665PTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M198A002290

REG. A

DATA DI DEPOSITO

26/10/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

D. TITOLO

Processo industriale per la purificazione di 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina.

Descrizione modificata

(art. 49 D.P.R. n. 338/1979)

istanza dep. il

11/11/98

L. RIASSUNTO

Questa invenzione descrive un nuovo processo industriale per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina (d4T; stavudina). Il processo è caratterizzato dalla formazione di solvati con N,N-dimetilacetammide e dalla successiva reazione di desolvatazione, con l'ottenimento di stavudina pura.

M. DISEGNO

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Processo industriale per la purificazione di 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina"

a nome di INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.

con sede in MILANO

MI 9 8 A 0 0 2 2 9 0

Inventori designati: FOCHI MARIACRISTINA, SALA ALBERTO

depositata il

con n.

* * * * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

2 6 OTT. 1998

La presente invenzione riguarda il campo della sintesi dei prodotti antivirali, ed in particolare dei derivati dideidro-dideossinucleosidici. L'invenzione descrive un processo per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina (stavudina), un composto antivirale utile per il trattamento delle infezioni da virus HIV.

TECNICA ANTERIORE

La stavudina (2',3'-dideidro-3'-deossitimidina) è un derivato della timidina ad azione antivirale. Questo prodotto è stato recentemente approvato per il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), in particolare in quei pazienti che sono intolleranti o refrattari ad altre terapie antivirali (Drugs Future, 1994, 19(10), 925-932; New Products Intros., Drug Persp., 1994, 7(7), 402).

Considerato l'elevato interesse farmaceutico di questa molecola, molti sono gli studi diretti a trovare un metodo efficiente per la sua preparazione.

Partendo dalla timidina sono state individuate varie vie sintetiche, quali

ad esempio:

- apertura di anello di un intermedio 3',5'-anidro [J.P. Horwitz et al., J. Org. Chem., **32**, 817 (1967)];
- β -eliminazione di un 3'-selenossido [J. Vial et al., Nucleosides & Nucleotides, **9**, 245 (1990)];
- β -eliminazione riduttiva di un nucleoside O²,3'-ciclico [B.V. Joshi et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 2537 (1992)];
- β -eliminazione base assistita di un 3'-mesilato è [Horwitz et al., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1896 (1964).

Un punto critico nella preparazione della stavudina è costituito dalla purificazione del prodotto, che normalmente viene ottenuto in forma grezza al termine dei processi di sintesi noti. I processi di purificazione comunemente usati quali cromatografia, cristallizzazione, trattamento con resine, ecc. risultano poco soddisfacenti sul piano delle rese e della applicabilità su scala industriale. L'isolamento del prodotto da DMSO in condizioni fortemente basiche e ad elevate temperature porta alla decomposizione del prodotto (Horwitz et al., op.cit.).

In vista delle suddette limitazioni della tecnica nota, risulta sentita la necessità di un processo di purificazione della stavudina che sia effettuabile facilmente ed efficientemente su scala industriale.

SOMMARIO

Questa invenzione descrive un nuovo processo industriale per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina (d4T; stavudina). Il processo è caratterizzato dalla formazione di solvati con N,N-dimetilacetammide e dalla successiva reazione di desolvatazione, con

l'ottenimento di stavudina pura.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

(A) Figura 1: Sintesi di stavudina

(1) *β -timidina*

(2) *5'-O-Benzoilimidina*

(3) *5'-O-Benzoil-3'-O-metansolfonimidina*

(4) *2',3'-Dideidro-3'-deossimidina*

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive un nuovo processo industriale per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossimidina grezza (d4T; stavudina).

Il processo secondo la presente invenzione è utilizzabile in ogni circostanza si voglia ottenere stavudina pura a partire dal corrispondente prodotto grezzo. Può essere in particolare applicato a qualsiasi processo di sintesi che porti alla formazione di stavudina grezza; può inoltre essere impiegato in alternativa ai procedimenti noti di purificazione descritti per tale prodotto. Alcuni esempi di tali processi sono stati citati precedentemente nell'analisi della tecnica anteriore.

Secondo una realizzazione preferita, il presente processo è applicabile alla sintesi della stavudina descritta nella domanda co-pendente depositata il 26 ottobre 1998 a nome della Richiedente, qui incorporata per riferimento. Tale sintesi comprende il trattamento, in presenza di una base, di una 5'-O-benzoil-3'-O-alcilsolfonil-timidina o di una 5'-O-benzoil-3'-O-arilsolfonil-timidina, con formazione, in un solo stadio, di stavudina.

I derivati preferiti per questa sintesi sono la 5'-O-benzoil-3'-O-mesil-timidina o la 5'-O-benzoil-3'-O-tosil-timidina.

La base utilizzata in detta sintesi può essere un unico composto o può vantaggiosamente essere costituita da una coppia di derivati di natura basica, preferibilmente (i) sodio o potassio t-butilato e (ii) sodio metilato.

Lo schema di questa reazione di sintesi è riportato nella figura 1.

Il processo di purificazione oggetto della presente invenzione è caratterizzato dalla formazione di un solvato con N,N-dimetilacetammide (DMA) e nella sua successiva reazione di purificazione-desolvatazione.

Allo scopo di formare il solvato, la stavudina viene sciolta ad una temperatura compresa tra 20 e 40°C in un eccesso di DMA (da 2 a 10 volumi di DMA per grammo di stavudina); la soluzione è agitata a temperatura ambiente per un tempo variabile tra 30 minuti e 2 ore e diluita a temperatura ambiente con una opportuna quantità di solvente. Solventi adatti a precipitare il solvato della stavudina sono soprattutto eteri, chetoni e idrocarburi. Buoni risultati sono stati ottenuti con l'uso di etere etilico e etere isopropilico. Per completare la precipitazione del solvato può essere necessario raffreddare a 0°C.

Il solvato così ottenuto contiene da 0,5 ad 1 mole di DMA per mole di stavudina e presenta, inaspettatamente, una stabilità ottimale. La sua stabilità è infatti tale da permetterne facilmente l'isolamento e l'eventuale purificazione; d'altra parte la stessa stabilità non è troppo elevata, permettendo così l'ottenimento della stavudina pura mediante desolvatazione in opportuni solventi, senza dover ricorrere a condizioni

drastiche (temperature elevate, tempi lunghi, etc.) nocive alla purezza e alla stabilità della stavudina stessa.

La DMA presenta l'ulteriore vantaggio di avere un basso costo e di garantire rese elevate di prodotto purificato.

Il solvato così ottenuto viene facilmente desolvatato per trattamento con opportuni solventi, ottenendo la stavudina libera purificata. Si utilizzano solventi chetonici (ad esempio acetone), esterei (isopropilacetato, butilacetato, etc.), alcolici (ad esempio isopropanolo), riscaldando ad una temperatura compresa tra 20 e 50°C.

Un altro modo di purificazione del solvato è la sua dissoluzione, eventualmente facilitata da un leggero riscaldamento, nella stessa DMA e successiva riprecipitazione con gli opportuni solventi sopra citati.

Quando necessario, il ciclo di purificazione sopra descritto può venire ripetuto una seconda volta.

La presente invenzione viene ora descritta mediante i seguenti esempi non limitativi.

Parte sperimentale

Esempio 1

5'-O-Benzoil-timidina

Una soluzione di timidina (180 g) in piridina (1800 ml) è raffreddata a 0-5°C e trattata lentamente con benzoil cloruro (121,3 g). Terminata l'aggiunta si porta a temperatura ambiente e si agita per 3 giorni. La maggior parte della piridina è evaporata sotto vuoto e la soluzione risultante è versata in acqua e ghiaccio sotto vigorosa agitazione. La sospensione è agitata per 2 ore e il solido è filtrato, lavato bene con

acqua e seccato sotto vuoto. Il solido ottenuto è purificato in toluene (2500 ml). La sospensione toluenica è agitata a 100°C per 30 minuti, raffreddata a 60°C e filtrata lavando sul filtro con toluene caldo. Se necessario, la fase di purificazione viene ripetuta una seconda volta. La 5'-O-benzoil-timidina è recuperata con resa dell'84%.

Esempio 2

5'-O-Benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina

Una soluzione di 5'-O-benzoil-timidina (210 g) in piridina (1000 ml) raffreddata ad una temperatura inferiore a 10°C e trattata goccia a goccia con mesil cloruro (83,2 g). Terminata l'aggiunta si porta a 20°C e si agita per 4 ore. Si evapora sotto vuoto la piridina, si riprende con acqua (900 ml) e metilene cloruro (1800 ml). La fase organica è filtrata e raffreddata a 0-5°C. Si ha formazione di precipitato che è filtrato e lavato con metilene cloruro freddo. Dopo essiccamento si ottiene 5'-O-benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina con resa del 93%.

Esempio 3

2',3'-Dideidro-3'-deossitimidina (sintesi)

Una soluzione di 5'-O-benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina (255 g) in N,N-dimetilformammide (1200 ml) è trattata ad una temperatura di 20°C a porzioni con potassio t.butilato (202 g). Terminata l'aggiunta si agita a temperatura ambiente per 4 ore. La sospensione ottenuta è versata in toluene freddo (5500 ml). Si agita a temperatura ambiente per 30 minuti e si filtra il solido gommoso ottenuto che è ripreso fino a completa dissoluzione in acqua (700 ml). La fase toluenica è separata. La soluzione acquosa raffreddata ad una temperatura inferiore a 15°C, è

neutralizzata con acido cloridrico concentrato e quindi evaporata sotto vuoto a circa 30-35°C. Le tracce di acqua vengono eliminate riprendendo il residuo con butanolo ed evaporando a secco sotto vuoto. Il residuo è estratto con acetone a porzioni (in totale 2000 ml). La soluzione è trattata con carbone, filtrata ed evaporata sotto vuoto ottenendo la 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza.

Esempio 4

2',3'-Dideidro-3'-deossitimidina (sintesi con coppia di basi)

Una soluzione di 5'-O-benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina (255 g) in N,N-dimetilformammide (900 ml) e tetraidrofurano (900 ml) è trattata ad una temperatura di 20°C a porzioni con potassio t.butilato (169 g). Terminata l'aggiunta si agita a temperatura ambiente per 1 ora e, successivamente, si tratta a porzioni con metilato di sodio (25 g). Si agita sempre a temperatura ambiente, per 1 ora. La sospensione ottenuta è versata in toluene freddo (5500 ml). Si agita a temperatura ambiente per 30 minuti e si filtra il solido gommoso ottenuto che è ripreso fino a completa dissoluzione in acqua (700 ml). La fase toluenica è separata. La soluzione acquosa raffreddata ad una temperatura inferiore a 15°C, è neutralizzata con acido cloridrico concentrato e quindi evaporata sotto vuoto a circa 30-35°C. Le tracce di acqua vengono eliminate riprendendo il residuo con butanolo ed evaporando a secco sotto vuoto. Il residuo è estratto con acetone a porzioni (in totale 2000 ml). La soluzione è trattata con carbone, filtrata ed evaporata sotto vuoto ottenendo la 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza.

Esempio 5***2',3'-Dideidro-3'-deossitimidina (purificazione)***

La 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (ottenuta dall'esempio 3) è trattata a temperatura ambiente con N,N-dimetilacetammide (DMA, 500 ml) (per ottenere completa dissoluzione è necessario scaldare alcuni minuti a 40°C). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e quindi trattata con etere isopropilico (1100 ml). Il solido ottenuto è agitato a freddo per 2 ore e filtrato.

L'analisi mediante ¹H-NMR di un campione dopo essiccamento mostra la formazione di un solvato tra 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina e DMA in rapporto molare 1/0,75.

¹H-NMR (DMSO, ppm): 11,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,93 (s, 2,3H), 2,76 (s, 2,3H), 1,94 (s, 2,3H), 1,71 (s, 3H).

Il solido è quindi sospeso in DMA (170 ml), trattato a temperatura ambiente con etere isopropilico (250 ml) e agitato per 1 ora. Dopo filtrazione il solido è sciolto a caldo in isopropanolo (700 ml), trattato con carbone e filtrato. L'isopropanolo è concentrato sotto vuoto (solvente eliminato circa 400 ml) e la soluzione è raffreddata. Dopo filtrazione e essiccamento si isola la 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina con resa superiore al 40% (calcolata da 5'-O-benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina grezza) e con purezza HPLC del 99,1%.

La struttura è stata confermata mediante analisi ¹H-NMR (DMSO, ppm): 11,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

Esempio 6**2',3'-Dideidro-3'-deossitimidina (purificazione)**

La 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (50% di quanto ottenuto nell'esempio 4) è trattata a temperatura ambiente con N,N-dimetilacetammide (DMA, 250 ml) (per ottenere completa dissoluzione è necessario scaldare alcuni minuti a 40°C). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e quindi trattata con etere isopropilico (550 ml). Il solido ottenuto è agitato a freddo per 2 ore e filtrato.

L'analisi mediante ¹H-NMR di un campione dopo essiccamento mostra la formazione di un solvato tra 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina e DMA in rapporto molare 1/0,75 (dati corrispondenti a quelli riportati nell'esempio 5).

Il solido è quindi sciolto in DMA (85 ml) riscaldando a 40°C, trattato a temperatura ambiente con etere isopropilico (125 ml) e agitato per 1 ora. Dopo filtrazione il solido è sciolto a caldo in isopropanolo (350 ml), trattato con carbone e filtrato. L'isopropanolo è concentrato sotto vuoto (solvente eliminato circa 200 ml) e la soluzione è raffreddata. Dopo filtrazione e essiccamento si isola la 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina con resa superiore al 50% (calcolata da 5'-O-benzoil-3'-O-metansolfonil-timidina grezza) e con purezza HPLC del 99,0%.

L'analisi ¹H-NMR ha confermato la struttura della stavudina (dati corrispondenti a quelli riportati nell'esempio 5).

Esempio 7

2', 3'-Dideidro-3'-deossitimidina (stavudina): purificazione con:

a) N,N-dietilformammide

La 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (1 g) è trattata a temperatura ambiente con N,N-dietilformammide (2 ml) (per ottenere completa dissoluzione è necessario scaldare alcuni minuti a circa 50°C). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e quindi trattata con etere isopropilico (5 ml). Si separa un olio che lentamente a temperatura ambiente si trasforma in un solido gommoso. Dopo filtrazione e essiccamento si ottengono 0,45 g di stavudina (solido giallo) solo parzialmente purificata (TLC eluente metilene cloruro-metanolo 9-1). L'analisi mediante ¹H-NMR mostra la presenza solo di tracce di N,N-dietilformammide escludendo di conseguenza l'isolamento di una forma solvata.

b) N,N-dietilacetammide

La 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (1 g) è trattata a temperatura ambiente con N,N-Dietilacetammide (2 ml) (per ottenere completa dissoluzione è necessario scaldare alcuni minuti a circa 50°C). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e quindi trattata con etere isopropilico (5 ml). Si separa un olio che lentamente a temperatura ambiente si trasforma in un solido gommoso. Dopo filtrazione e essiccamento si ottengono 0,6 g di stavudina (solido giallo) solo parzialmente purificata (TLC eluente metilene cloruro- metanolo 9-1). L'analisi mediante ¹H-NMR mostra la presenza solo di tracce di N,N-dietilacetammide escludendo di conseguenza l'isolamento di una forma solvata.

c) N-metilpropionammide

La 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (1 g) è trattata a temperatura ambiente con N-metilpropionammide (2 ml) (per ottenere completa dissoluzione è necessario scaldare alcuni minuti a circa 50°C). La soluzione è agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e quindi trattata con etere isopropilico (5ml). Si separa un olio denso che lentamente a temperatura ambiente si trasforma in un solido gommoso. Dopo filtrazione e essiccamento si ottengono 0,65 g di stavudina (solido biancastro) solo parzialmente purificata (TLC eluente metilene cloruro-metanolo 9-1). L'analisi mediante ¹H-NMR mostra la presenza solo di tracce di N-metilpropionammide escludendo di conseguenza l'isolamento di una forma solvata.

L'esempio 7 mostra che gli oli o solidi gommosi ottenuti per reazione della stavudina con ammidi primarie o secondarie diverse dalla DMA contengono solo modeste proporzioni di solvente, a conferma del fatto che il solvato non si forma o è comunque instabile.

La stavudina ottenuta nell'esempio 7 con ammidi diverse dalla DMA ha presentato una qualità non accettabile per purezza e cristallinità.

RIVENDICAZIONI

1. Processo per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina (stavudina) caratterizzato dal comprendere la solvatazione della stavudina per reazione con N,N-dimetilacetammide (DMA), e la successiva desolvatazione del solvato ottenuto.
2. Il processo secondo la rivendicazione 1, dove il solvato ottenuto contiene (DMA) e stavudina in rapporti molari compresi tra 0,5:1 e 1:1.
3. Il processo secondo la rivendicazione 1, dove la desolvatazione viene ottenuta per trattamento dei solvati a temperature comprese tra 20°C e 50°C in solventi scelti tra ammidi, eteri, chetoni, esteri, alcoli.
4. Il processo secondo la rivendicazione 3, dove il solvente utilizzato per la desolvatazione è scelto tra butilacetato, isopropanolo, ed acetone.
5. Il processo secondo la rivendicazione 1, dove la stavudina da purificare è stata ottenuta mediante un processo che comprende il trattamento, in presenza di una base, di una 5'-O-benzoil-3'-O-alchilsolfonil-timidina o di una 5'-O-benzoil-3'-O-arilsolfonil-timidina, con formazione, in un solo stadio, di stavudina.
6. Solvato di N,N-dimetilacetammide (DMA) / stavudina in rapporti molari compresi tra 0,5:1 e 1:1
7. Solvato secondo la rivendicazione 6, dove il rapporto molare N,N-dimetilacetammide (DMA) / stavudina è pari a 0.75:1

(GER/pd)



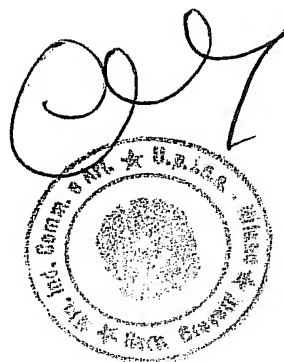
Milano, li 26 Ottobre 1998

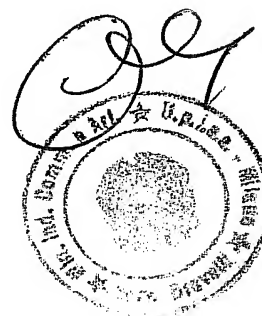
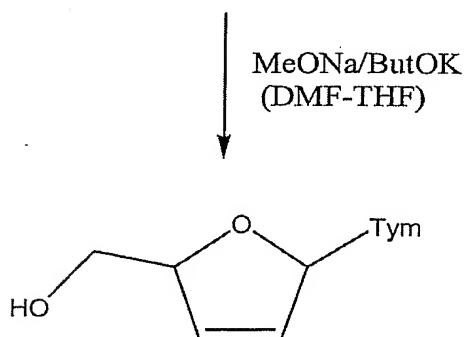
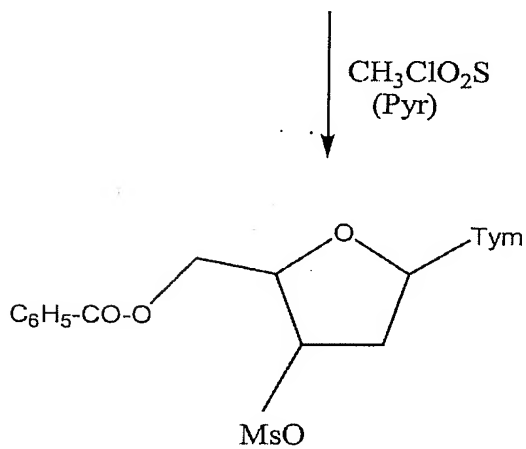
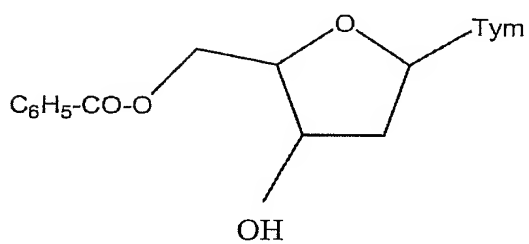
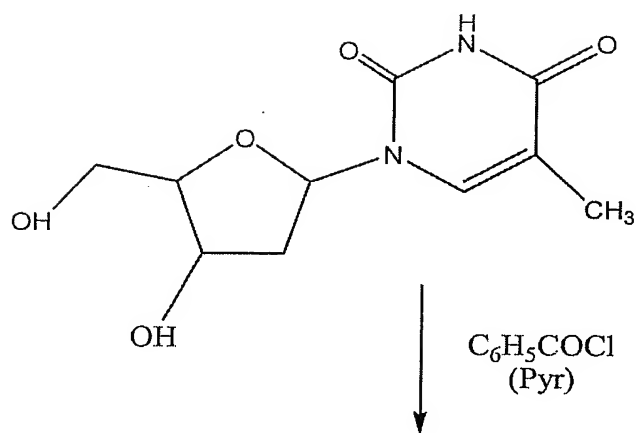
p. INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.

Il Mandatario


Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.





ISTANZA



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano

002640

SERVIZIO DEI BREVETTI PER INVENZIONI, MODELLI E MARCHI

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO DI ISTANZE E DOCUMENTI

L'anno 1998 il giorno undici

del mese di novembre

la Ditta INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.

~~XXXXXX~~

con sede in MILANO

~~XXXXXX~~

a mezzo mandatari : Dr. Diego Pallini (albo n. 484)

ed elettivamente domiciliato agli effetti di legge a Milano - via C.so di Porta Vittoria 9
presso Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

- a seguito di domanda per { INVENZIONE
MODELLO
XXXXXX } depos. a Milano il 26.10.1998 con.

Protocollo n. MI98A002290

~~XXXXXX in risposta alla nota ministeriale del~~

ha depositato presso questo Ufficio i sottoelencati documenti :

- 1 - ISTANZA DI CORREZIONE ED INTEGRAZIONE
- 2 - PAG. 4 POSTILLATA
- 3 - PAG. 4 EX NOVO
- 4 -
- 5 -

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

Giuseppe Rescali

Per copia conforme all'originale

«Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta di bollo è stata assolta conformemente alla circolare n° 163/83 dell'U.C.B. e succ. modif., con riserva di eventuali integrazioni che saranno dallo stesso richieste in sede di concessione.»

p. Il Direttore

(Pier Daniele Melegari)

Dott. M. Colosimo

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, COMMERCIO E ARTIGIANATO

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

ROMA

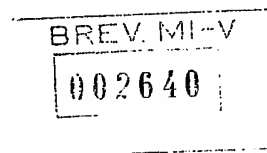
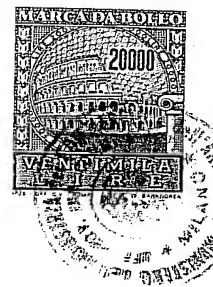
Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo:

"Processo industriale per la purificazione di 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina"

a nome: INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.

con sede in MILANO

depositata il 26.10.1998 con il n. MI98A002290



* * * * *

ISTANZA DI CORREZIONE ED INTEGRAZIONE

In base all'art. 49 del D.P.R. 22 Giugno 1979, N. 338, la sottoscritta INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l., di nazionalità italiana, con sede in MILANO, a mezzo Mandatario Dr. Diego Pallini (albo N. 484) della NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A., C.so di Porta Vittoria, 9 Milano, presso cui ha eletto domicilio a tutti gli effetti di legge, chiede che le venga concesso di apportare la seguente correzione qui di seguito specificata.

POSTILLA 1 - Pagina 4 - riga 21, dopo la parola "co-pendente" inserire
"No. MI98A002289"

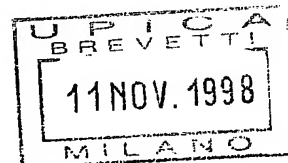
Milano, li 11 Novembre 1998

p. INDUSTRIALE CHIMICA S.r.l.

Il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



l'ottenimento di stavudina pura.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

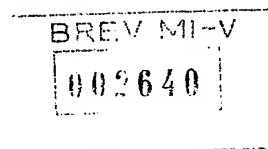
(A) Figura 1: Sintesi di stavudina

(1) β -timidina

(2) 5'-O-Benzoilimidina

(3) 5'-O-Benzoil-3'-O-metansolfonimidina

(4) 2',3'-Dideidro-3'-deossitimidina

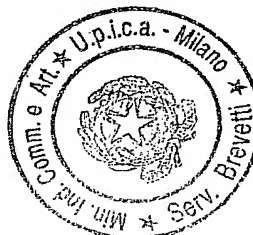
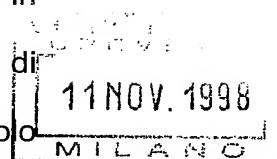


DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive un nuovo processo industriale per la purificazione della 2',3'-dideidro-3'-deossitimidina grezza (d4T; stavudina).

Il processo secondo la presente invenzione è utilizzabile in ogni circostanza si voglia ottenere stavudina pura a partire dal corrispondente prodotto grezzo. Può essere in particolare applicato a qualsiasi processo di sintesi che porti alla formazione di stavudina grezza; può inoltre essere impiegato in alternativa ai procedimenti noti di purificazione descritti per tale prodotto. Alcuni esempi di tali processi sono stati citati precedentemente nell'analisi della tecnica anteriore.

Secondo una realizzazione preferita, il presente processo è applicabile alla sintesi della stavudina descritta nella domanda co-pendente No. MI98A002289 depositata il 26 ottobre 1998 a nome della Richiedente, qui incorporata per riferimento. Tale sintesi comprende il trattamento, in presenza di una base, di una 5'-O-benzoil-3'-O-alchilsolfonil-timidina o di una 5'-O-benzoil-3'-O-arilsolfonil-timidina, con formazione, in un solo stadio, di stavudina.



00